

# Fattori predittivi di *outcome* nel trapianto renale

E. Bertoni, M. Salvadori

Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

## Factors predicting *outcome* in renal transplantation

*Organ shortage and necessity of good allocation to improve graft outcomes are well documented by epidemiological data. The authors analyze the main factors influencing long-term graft outcome concerning donor, peritransplant period and recipient.*

*Donor age, marginal donors and new knowledges on donor brain death are the most relevant donor related factors. Cold ischemia is still a relevant peritransplant factor. Its influence on dendritic cell activation has been recently discovered. Regarding histocompatibility the six antigen match condition undoubtedly is associated to a better outcome. Most relevant recipient factors are:*

*Preemptive transplant from living and deceased donors, whenever possible.*

*With improvements in long-term kidney graft survival, the recurrence of original kidney disease is becoming an important cause of late graft failure.*

*Recently several biological markers are emerging as graft outcome predictors. Recent findings indicate that certain cytokines or special lymphocyte subsets (alloreactive T memory cells) in the recipient could be powerful markers in the next future. (G Ital Nefrol 2005; 22: 551-61)*

**KEY WORDS:** *Graft survival, Risk factors, New markers*

**PAROLE CHIAVE:** *Sopravvivenza del trapianto, Fattori di rischio, Nuovi markers dei fattori di rischio*

È indubbio che ad oggi la sopravvivenza del trapianto renale si stia allungando di anno in anno anche grazie alle più accorte strategie immunosoppressive. Dai dati del "Collaborative Transplant Study" di Opelz riportati nel 2004, la sopravvivenza a 3 anni dei trapianti renali "de novo" da cadavere è andata ulteriormente aumentando nel triennio 2000-2002, (85%) rispetto a quelli precedenti (82%) (1).

Nel 2001, Hariharan ha riportato dati di un sostanziale miglioramento dell'emivita del trapianto nel lungo termine con una proiezione di 11.6 anni nel caso dei trapianti da donatore cadavere, eseguiti nel 1995, di gran lunga superiore al periodo precedente in cui l'emivita era di 7.6 anni per quelli eseguiti nel 1988 (2) (Fig. 1). In Italia, Ponticelli, su una casistica personale di 864 pazienti in terapia con inibitori della calcineurina, ha documentato una emivita del trapianto renale di circa 20 anni, nonostante questi farmaci siano chiamati in causa quali responsabili di nefropatia cro-

nica da trapianto (3). Tuttavia di fronte ad Autori che riportano dati così brillanti e promettenti, altri, negli ultimi anni, hanno notato un rallentamento del miglioramento della sopravvivenza del trapianto nonostante la marcata riduzione dei rigetti acuti (4).

In effetti il rigetto acuto e la patologia infettiva con morte del paziente, riconosciuti in passato tra le cause più frequenti di perdita dell'organo durante il primo anno, sono andati drasticamente riducendosi. Al momento attuale, la causa principale di disfunzione e di perdita tardiva dell'organo è senz'altro il rigetto cronico, seguito dalla morte del paziente con rene funzionante, e dalla recidiva della nefropatia primitiva (5). Il mondo scientifico è sempre alla ricerca di *markers* clinici e biologici che possano predire in qualche modo la sopravvivenza del trapianto anche allo scopo di limitarne la perdita, data la scarsità di organi disponibili rispetto a un progressivo aumento della lista di attesa. Le cause possono essere ricondotte all'aumento

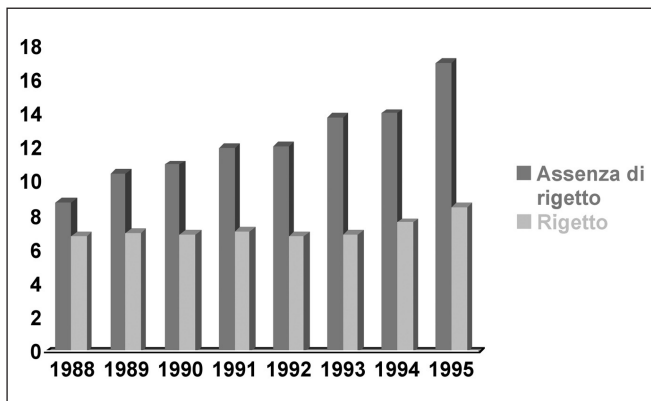


Fig. 1 - Semivita dei trapianti da donatore cadavere secondo la presenza di rigetto acuto nel primo anno (S. Hariharan, N. Engl J Med, 2000).

generalizzato in tutto il mondo della popolazione dializzata, come ad esempio negli USA che cresce ad un tasso del 7-8% annuo (6), al numero sempre più crescente di pazienti che ritornano in dialisi dopo un trapianto renale fallito e, non ultimo, all'espandersi dei criteri di accettazione dei candidati al trapianto.

Inoltre la aumentata richiesta di organi ha portato a una accettazione di donatori sempre più marginali, rendendo ancora più necessaria la individuazione di fattori predittivi per:

- Scongiorare, se possibile, la sussistenza dei fattori di rischio stessi, quali ad esempio limitando i tempi di ischemia fredda.
- Ottimizzare la allocazione degli organi come ad esempio per età (*old for old*) o per taglie corporee proporzionate fra donatore e ricevente.
- Per ottimizzare e individualizzare la terapia immunosoppressiva.

Prima di iniziare ad analizzare i diversi fattori è opportuno fare una precisazione di carattere metodologico per un corretto calcolo della sopravvivenza del rene trapiantato. Nel considerare le curve di sopravvivenza si deve sempre considerare ed escludere i morti con rene funzionante. I reni di tali pazienti non devono mai essere considerati come reni persi; tale circostanza è particolarmente elevata nel trapianto di persone anziane. Matas et al (7) hanno dimostrato con una analisi molto accurata quanto si modifichi il rischio relativo di perdita dell'organo, secondo che le analisi di sopravvivenza vengano eseguite:

- a) Considerando tutte le morti come perdite di organo
- b) Considerando tutti i morti con rene funzionante come organi non persi
- c) Considerando come reni persi solo i morti per problemi cardiaci, infettivi o neoplastici
- d) Considerando reni persi solo i morti per problemi infettivi o neoplastici.

In effetti queste ultime due patologie sono fortemente correlate al trapianto.

Inoltre è importante tener conto del periodo in cui si è svolto il trapianto per confrontare i dati di *outcome*, poiché molto è variato anche in brevi intervalli e questo soprattutto grazie ai nuovi farmaci immunosoppressori e alle strategie di associazione terapeutica adottate.

Numerosi processi patologici sono responsabili della perdita del trapianto. Lo sviluppo di efficaci regimi terapeutici profilattici richiede che i rischi associati ai diversi *outcome* siano valutati tenendo conto che vi concorrono diversi fattori di rischio contemporaneamente; per cui è necessario, al momento attuale, cercare nuovi approcci analitici (8).

Fattori tradizionali di rischio per la sopravvivenza dell'organo come ad esempio l'età e il sesso del donatore, la causa morte etc. sono già stati ampiamente analizzati in passato, soprattutto nel caso del donatore cadavere (9) (Tab. I), ma altri fattori stanno emergendo negli ultimi tempi a cui in passato era stato dato poco peso quali: il *body mass index* del ricevente, il rapporto peso del donatore / peso del ricevente e quello età del donatore/età del ricevente (10).

Dato l'emergere di tali nuovi fattori di rischio che non comportano un danno immediato, ma nel lungo termine, è stato opportuno individuare altri *markers* surrogati sull'*outcome* a lungo termine, che hanno modificato il peso di quelli tradizionali. Con il progressivo miglioramento della sopravvivenza del rene trapiantato gli attuali *end-point* a breve termine come il rigetto acuto si sono mostrati di utilità ridotta nel predire la sopravvivenza a lungo termine; questa, infatti, è un *end-point* ideale che però richiede un lungo *follow-up* e un gran numero di pazienti. Da qui la necessità crescente di trovare nuovi *markers* surrogati a breve-termine che correlino con la sopravvivenza del trapianto a lungo termine.

Attualmente potenziali surrogati sono considerati alcuni parametri clinici quali la funzione renale ad un anno, gli indici istologici quali la fibrosi, i *markers* immunologici quali gli anticorpi verso il donatore, i livelli di alcune citochine nel sangue e nelle urine, le tecniche, infine, "*real time PCR*", *Elispot* e *microarrays*. Queste ultime sembrano promettenti sofisticati *markers* predittori di *outcome* (11).

Per procedere in ordine logico, i fattori di rischio di perdita del trapianto e quindi predittivi della sopravvivenza dell'organo sono classicamente distinti in:

- a) Fattori relativi al donatore
- b) Fattori peritrapianto
- c) Fattori legati al ricevente.

## Fattori relativi al donatore

I fattori più noti, condizionati dalla tipologia del donatore, sono elencati nella Tabella I.

TABELLA I - FATTORI LEGATI AL DONATORE

- 
- 1) Età
  - 2) Sesso
  - 3) Razza
  - 4) Cadavere vs vivente
  - 5) Consanguinei vs non consanguinei
  - 6) Marginale vs ottimale
  - 7) Causa morte
  - 8) Funzione renale
  - 9) Ipertensione
- 

### Età del donatore

L'età del donatore è probabilmente uno dei fattori più importanti sia nel caso del donatore cadavere che da donatore vivente: il registro dell'USRDS mostra chiaramente che l'età anziana del donatore si associa ad una peggiore sopravvivenza del trapianto sia che si tratti di trapianto da cadavere che da vivente (Fig. 2). Tali dati, fortemente evidenti all'analisi univariata, persistono anche alla multivariata aggiustata per altri fattori di rischio: il RR alla analisi multivariata, per la fascia di età 45-59, è di 1.31 nel caso da cadavere e di 1.16 da vivente, e, nel caso di donatore oltre i 60 anni, è rispettivamente di 1.75 e di 1.41 (12), rispetto ad un RR di 1 per la fascia di età del donatore fra 18 e 44 anni. Anche il registro CTS mostra con chiarezza che la sopravvivenza del trapianto è tanto peggiore quanto più è anziano il donatore (13). Nell'analisi di Ojo, il RR è di 1.06 per decade del donatore (9) (Tab. II).

Riguardo alla allocazione di reni anziani in riceventi giovani, sembra che sia abbastanza universalmente riconosciuto la non eticità di tale allocazione in primo luogo perché vengono dati organi con poca "chance" di funzionare per l'arco di vita del paziente, e in secondo luogo perché lo espongono ai rischi della sensibilizzazione, al ritorno in dialisi e di conseguenza ad una aumentata morbilità e mortalità. Inoltre è stato documentato un peso maggiore dell'età del donatore sulla sopravvivenza del paziente rispetto a quella del *match* HLA (14).

Tuttavia data l'aumentata disponibilità di organi da donatori anziani, sono stati presi in considerazione vari programmi o criteri per una ottimizzazione di allocazione. Oltre alla possibilità di usare i reni anziani in doppio nello stesso ricevente al fine di aumentare la massa nefronica disponibile, cosa su cui non tutti sono d'accordo, sono stati sviluppati dei programmi organizzativi di allocazione cosiddetti "old for old" come sta già accadendo nell'*Eurotransplant Senior Program* o in Catalogna, in cui viene privilegiata la massima riduzione della ischemia fred-

da, anche a scapito della istocompatibilità (15).

A questo proposito il gruppo di Neumayer ha riportato nel programma locale di allocazione "old for old" sopravvivenze a tre anni del paziente e del trapianto simili a quelle di pazienti anziani che ricevevano reni più giovani, allocati con i criteri di lista di attesa per compatibilità HLA (16). Lo stesso gruppo aveva pubblicato nel 2000 buoni risultati con l'allocazione per *match* di età, riportando a 8 anni risultati buoni, simili a quelli di pazienti giovani che ricevevano reni da donatori giovani, con un significativo peggiore *outcome* quando i giovani ricevevano reni anziani; questi diversi risultati sono da attribuire a un sistema immunitario più depresso nell'anziano che tende a fare meno rigetti (17).

Dobbiamo però riconoscere che si tratta di esperienze monocentriche e su un numero piccolo di pazienti; va inoltre considerato che il rene anziano di per sé tende più facilmente ad essere rigettato, ciò spiega perché quando si guarda a dati di registro come quelli dell'USRDS riportati da Kasiske, l'allocazione per età non porta vantaggi di rilievo (18).

### Sesso del donatore

Il sesso del donatore anche se non in modo rilevante, può influenzare l'*outcome* del trapianto per motivi di massa nefronica. Secondo la teoria di Brenner, infatti, una ridotta massa nefronica comporterebbe una iperfiltrazione con conseguente sclerosi glomerulare (19). Reni di donatrice femmina trapiantati in ricevente maschio hanno un *outcome* peggiore. Dai dati del CTS la sopravvivenza a 10 anni del trapianto da donatrice femmina è risultata significativamente peggiore nel caso di ricevente maschio e tale effetto è risultato sensibilmente più pronunciato se veniva considerata l'età del donatore (20). Questo fatto è verosimilmente da attribuire alla minore massa nefronica nella donna e ciò si acuisce con l'età più anziana. Anche nel caso del trapianto da vivente dal registro americano SRTR viene riportata una migliore sopravvivenza del trapianto nel caso di riceventi maschi con donatori dello stesso sesso (21).

### Razza

Questo fattore di rischio è stato analizzato soprattutto dai registri americani. È stata documentata una peggiore sopravvivenza del trapianto renale legata alla disparità razziale, sia nel trapianto da donatore cadavere che da vivente (22), sempre a favore della razza bianca. I dati dell'USRDS documentano che la razza afro-americana rappresenta un fattore di rischio indipendente per la sopravvivenza dell'organo, con un RR di 1.64, rispetto al RR di 1 di tutte le altre razze considerate insieme (10).

Un recente studio ha documentato, ma solo nel trapianto

to da vivente, una riduzione dell'influenza della razza afro americana nel primo periodo post trapianto, mentre col passare degli anni la divergenza con il gruppo di razza bianca si è confermata. I motivi sono molteplici e da ricondursi sia a fattori immunologici che non immunologici. Il miglioramento del primo periodo potrebbe essere legato ad una terapia immunosoppressiva più aggressiva, mentre nel lungo termine interverrebbero altri fattori a condizionare i risultati, quali ipertensione arteriosa, aderenza alla terapia e fattori socio-economici (23).

## Vivente versus cadavere

È universalmente noto che i reni dei donatori viventi hanno un *outcome* migliore rispetto a quelli da cadavere, come risulta da due grossi registri quale il CTS e l'USRDS. Quest'ultimo ha analizzato i risultati dei trapianti eseguiti nel decennio 1988-98, ed ha riscontrato una emivita di 9.7 anni per i trapianti da cadavere, di 15.2 anni per quelli da vivente consanguineo, e di 15.5 anni per i non consanguinei. I buoni risultati nei due gruppi da donatore vivente sono sicuramente effetto della migliore qualità dell'organo e della mancanza della "tempesta citochinica" che caratterizza invece il trapianto da donatore cadavere. Questo vantaggio ha fatto sì che si sia quasi annullato, nella donazione da vivente, l'effetto della compatibilità.

Trapianti da vivente eseguiti fra non consanguinei hanno una sopravvivenza simile ai trapianti fra soggetti geneticamente correlati. Il peggiore *outcome* nel donatore cadavere è in parte da ascrivere al danno ischemia-riperfusione che sappiamo, dai dati recenti, essere un fattore innescante il rigetto acuto e cronico. Secondo i dati del registro USRDS, il rischio relativo di perdita del *graft* nel caso di donatore vivente si riduce dal 0.55 al 0.70 a confronto con quello da donatore cadavere. La bontà dell'organo del donatore vivente annulla anche il rischio derivante da un possibile maggior numero di rigetti acuti che si possono osservare nei trapianto da donatore vivente non consanguineo (24).

## Marginale versus ottimale

Un fattore importante nel determinare l'*outcome* del trapianto è la cosiddetta "marginalità" del donatore. La carenza di organi ha portato ad espandere il *pool* dei donatori con possibili ricadute sull'*outcome* a lungo termine del trapianto. L'espansione dei criteri di idoneità ha riguardato i seguenti punti:

- Accettazione di donatori anziani
- Donatori a cuore non-battente (NHBD)
- Donatori ipertesi da molto tempo
- Donatori con disfunzione renale, diabete o anomalie anatomiche.

Diversi sono poi i criteri di allocazione di questi organi a secondo dei vari centri e delle varie organizzazioni, come ad esempio in pazienti con attesa di vita limitata o che siano rimasti in lista di attesa troppo a lungo (25). È ovvio che tali organi dovrebbero essere allocati in riceventi ben selezionati e previo consenso informato. Va comunque sempre tenuto conto, anche di fronte a questi criteri di accettazione che ci possono sembrare troppo estremi, che la sopravvivenza del paziente offerta in caso di trapianto da donatori marginali è sempre superiore a quella di chi resta in dialisi. Ojo ha riportato un guadagno di attesa di vita a 5 anni variabile fra 3 e 10 anni a secondo delle caratteristiche del donatore (9).

Dei criteri sopracitati, l'ipertensione arteriosa del donatore è senz'altro il problema clinico più frequente, specie nei donatori anziani. Quando l'ipertensione del donatore si associa ad altri fattori di rischio come una creatinina clearance <60 mL/min, con proteinuria e lesioni istologiche (glomerulosclerosi superiore al 15%, fibrosi interstiziale e ialinosi arteriolare), dovrebbe essere motivo di esclusione, poiché le probabilità di una ridotta sopravvivenza del rene trapiantato risultano elevate. Quanto invece una ipertensione più lieve, con segni istologici meno gravi, condizioni l'*outcome* dei reni trapiantati è ancora oggetto di studio, poiché pochi studi hanno preso in considerazione questo aspetto, ed inoltre l'espansione dei criteri del *pool* dei donatori è fenomeno degli ultimi anni e l'influenza sull'*outcome* del trapianto richiede un lungo periodo di osservazione e un grosso numero di pazienti.

## Causa morte

Negli ultimi tempi alcuni Autori hanno prestato una particolare attenzione alla durata della morte cerebrale del donatore. Questa potrebbe influenzare la ripresa della funzione del rene e di conseguenza anche la funzionalità nel lungo termine. Gli effetti della morte cerebrale potrebbero derivare dalla grave tempesta del sistema nervoso autonomo che porterebbe l'organo ad essere più sensibile al danno da ischemia-riperfusione, a sua volta responsabile di una maggiore predisposizione al rigetto acuto vascolare da parte dell'organo trapiantato. Paradossalmente, a tali danni sarebbero più predisposti i donatori in morte cerebrale rispetto a quelli deceduti per altre cause cosiddetti "a cuore non battente". Comunque, diversi Autori hanno documentato che questi ultimi si associano ad una maggiore incidenza di necrosi tubulare acuta, di rigetto acuto e globalmente ad una ridotta funzione e sopravvivenza dell'organo (26, 27).

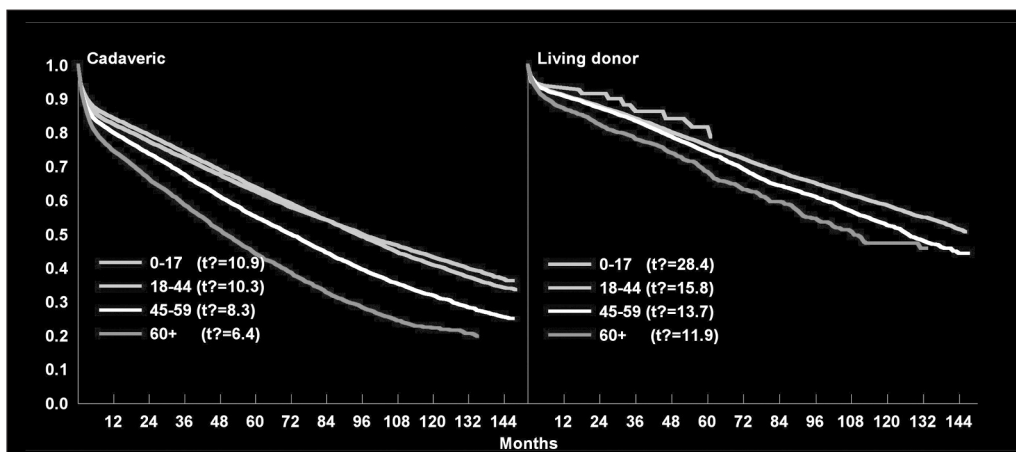


Fig. 2 - Curve di sopravvivenza del graft: età del donatore.

## Test di verifica

1) Nel corretto approccio metodologico per il calcolo della sopravvivenza del trapianto, quale delle seguenti affermazioni non è corretta?

- Considerare tutte le morti come perdite di organo
- Considerare tutti i morti con rene funzionante come organi non persi
- Considerare come reni persi solo i morti per problemi cardiaci, infettivi o neoplastici
- Considerare reni persi solo i morti per problemi infettivi o neoplastici
- Escludere tutte le morti nel primo anno.

2) Secondo i dati USRDS l'età anziana del donatore influenza negativamente l'outcome del trapianto:

- Nel trapianto da cadavere
- Nel trapianto da vivente
- In entrambi
- Non è chiaro
- Ininfluenza.

3) Nell'analisi multivariata, analizzante i fattori di rischio per la sopravvivenza del graft in caso di donatore cadavere, ha maggiore influenza:

- Rigetto acuto precoce
- Razza afro-americana del donatore
- PRA >30%
- Necrosi tubulare
- Razza afro-americana del ricevente.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Fattori peri-trapianto

Si intende con peri-trapianto un periodo ben definito e limitato che va dal prelievo dell'organo, alla sua asse-

gnazione e termina con l'intervento chirurgico. I principali fattori associati a questo periodo che avranno peso sull'outcome del trapianto, possono essere elencati come segue:

- Ischemia fredda
- Liquido di conservazione
- *Mismatches*
- Trapianto singolo verso doppio
- Nel vivente: tecnica laparoscopica verso *open*.

## Ischemia fredda

L'ischemia fredda è un fattore da sempre riconosciuto di rilievo nel condizionare la ripresa immediata dell'organo e la funzione nel lungo termine. Numerosi studi hanno riportato sopravvivenze peggiori a secondo della durata dell'ischemia fredda. Recentemente, Opelz prendendo in esame i trapianti eseguiti fra il 1985 e il 2002, stratificando i tempi di ischemia in varie fasce ha documentato un aumento fra il 5 e il 14% del tasso di perdita dell'organo per ogni incremento di 12 ore di ischemia fredda (1).

L'importanza dell'ischemia fredda si è riconfermato anche in analisi molto recenti, dove probabilmente tale fattore torna a riemergere con maggior rilievo: primo perché c'è stato un aumento di reni provenienti da donatori marginali o più anziani, più sensibili ai tempi di ischemia fredda; secondo, per il recente emergere di conoscenze scientifiche documentanti come l'ischemia fredda sia uno dei fattori di maggiore rilievo nell'attivare le cellule dendritiche, facilitando con ciò la presentazione dell'antigene ai linfociti T ed innescando quindi fenomeni di rigetto. È ben noto che la mancata ripresa è strettamente connessa alla durata dell'ischemia fredda e come la mancata ripresa si associ ad una maggior incidenza di rigetto.

## Liquido di conservazione

Un fattore che oggi ha perso un poco dell'attenzione di



un tempo è il liquido di conservazione dell'organo. In passato la soluzione più usata era l'*Euro-Collins*, successivamente con l'entrata in commercio della soluzione di Belzer dell'università del Wisconsin, è stata sostituita da quest'ultima per i migliori risultati dati sulla conservazione dell'organo prelevato e per una migliore ripresa di funzione dopo trapianto.

Da un'analisi del CTS di sopravvivenza del graft a 3 anni per i trapianti effettuati fra il 1995 e il 2002, *Euro-Collins* ha mostrato essere il liquido di conservazione con i peggiori risultati, HTK e Marshall hanno dato risultati intermedi, UW o soluzione di Belzer ha la migliore sopravvivenza, restando ad oggi la più usata e con risultati migliori. Solo per tempi di ischemia fredda sotto le 12 ore, tale differenza tende a scomparire fra le ultime tre soluzioni, mentre rimane significativamente peggiore per *Euro-Collins*. Comunque, anche per la migliore delle soluzioni di conservazione, stratificando per i tempi di ischemia fredda si vede come tale fattore pesi sulla sopravvivenza del graft al di là della bontà della soluzione (1).

### Mismatches o incompatibilità

La compatibilità HLA è un fattore considerato fino a poco tempo fa uno dei più importanti, ma attualmente le viene dato un peso minore. Fermo restando che l'allocazione secondo compatibilità del gruppo sanguigno è essenziale, e che allocare con la completa identità dei sei antigeni, è sempre auspicabile quando possibile; anche in condizioni di terapia immunitaria ottimale e con tempi di ischemia fredda brevissimi, la bontà dell'allocazione per *match* HLA conserva un suo ruolo nel condizionare l'*outcome* del trapianto.

Ancora nel 1997, Terasaki ha documentato una interessante interrelazione fra età del donatore e numero di *mismatches* HLA sulla sopravvivenza del trapianto a 5 anni (28) (Fig. 3). Sia i dati dell'USRDS che quelli del CTS mostrano una migliore emivita dell'organo per gradi migliori di istocompatibilità, e l'analisi statistica sia nel modello con univariata che nella multivariata aggiustata per altri fattori di rischio, mostrano un "*relative risk*" in aumento per ogni *mismatch* in più, e questo sia nel trapianto da cadavere che quello da vivente.

In una analisi più fine, Opelz ha documentato che la creatinina sierica a 5 anni è migliore in coloro che avevano un grado di compatibilità HLA più alto.

### Trapianto da donatore vivente: tecniche di prelievo

Fra i cosiddetti fattori peri-trapianto, nel caso di trapianto da vivente, la tecnica chirurgica con cui viene pre-

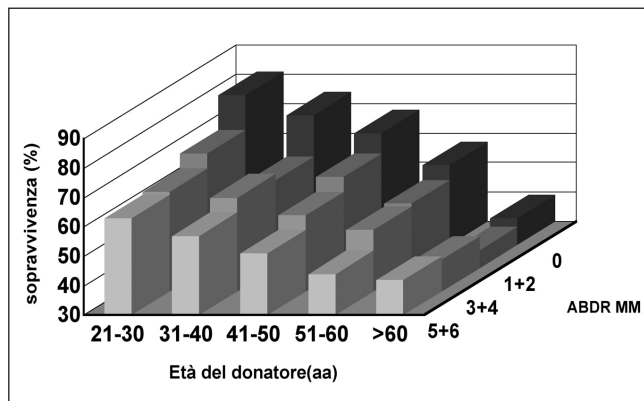


Fig. 3 - Effetto combinato dell'età del donatore e del numero di HLA-MM sulla sopravvivenza a cinque anni del graft. (Terasaki et al. UNOS Data. Clin Transplantation, 1997).

levato il rene da trapiantare, rappresenta un aspetto particolare. Infatti, ancora si discute se sia meglio il prelievo del rene per via laparoscopica o con metodica classica chirurgica, eventualmente mini invasiva. Il prelievo laparoscopico è, in genere, da preferire per la cicatrice ridotta, il minor dolore della ferita chirurgica e la minore ospedalizzazione.

Per quanto invece riguarda l'*outcome* del trapianto nel ricevente, sono riportati in letteratura dati contrastanti. Molto recentemente Troppmann et al ha riportato dati sulla precoce ripresa dell'organo e la sua sopravvivenza ad un anno, confrontando due popolazioni di trapianti da vivente: quelli i cui reni erano stati prelevati con tecnica laparoscopica verso quelli con tecnica tradizionale "*open*" (29). Tale studio ha messo in evidenza che il prelievo laparoscopico può anche avere un impatto negativo sulla ripresa immediata della funzione. In tale studio infatti, i reni prelevati laparoscopicamente avevano una creatinina al momento della dimissione significativamente superiore a quella degli "*open*"; tale differenza scompariva in seguito, nelle analisi a 6-12 mesi.

In un lavoro successivo dello stesso gruppo, questa volta condotto sul trapianto pediatrico in cui sono state confrontate le stesse tecniche, i reni prelevati per via laparoscopica mostravano una maggiore incidenza di necrosi tubulare e di rigetto acuto nel primo anno, e alla analisi multivariata la tecnica laparoscopica risultò un fattore di rischio indipendente per rigetto acuto (30).

Al di là del molto discutere ancora sulle due tecniche, e che senz'altro il migliorato "*apprendimento*" ha ridotto le complicanze chirurgico-urologiche del prelievo laparoscopico, è dato inconfutabile che i tempi di ischemia calda sono più lunghi con questa tecnica e che lo pneumoperitoneo, creato durante l'intervento laparoscopico, influenza negativamente le emodinamiche del rene da prelevare (31). È nostro convincimento che una eccessiva diffusione del prelievo laparoscopico, soprattutto in mani non particolar-

**TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER LA SOPRAVVIVENZA DEL GRAFT NEI RICEVENTI DI TRAPIANTO RENALE DA CADAVERE**

Variabile	R.R.	p
• Età del donatore (per decade)	1.06	<0.001
• Ipertensione del donatore >10 aa	1.17	0.03
• Diabete del donatore >10 aa	0.73	0.22
• Donatore maschio	0.94	0.003
• Razza del donatore (nera)	1.30	<0.001
• Necrosi tubulare acuta	1.99	<0.001
• Rigetto acuto nei primi 6 mesi	1.32	<0.001
• Età del ricevente (per decade)	1.08	<0.001
• Razza del ricevente (nera)	1.30	<0.001
• Cause of ESRD		
- Diabete	1.17	<0.001
- Ipertensione	1.13	<0.001
- Malattia cistica del rene	0.74	<0.001
• PRA >30%	1.21	<0.001
• Secondo trapianto	1.27	<0.001

Ojo ed al. JASN, 2001

mente esperte, debba essere visto con cautela, mai dimenticando che nel trapianto da vivente si ha un impatto etico molto forte e che deve essere comunque garantito oltre alla integrità al donatore, la migliore possibile riuscita del trapianto al ricevente.

## Test di verifica

### 1) L'ischemia fredda secondo i dati più recenti facilita il rigetto acuto:

- Attivando i linfociti T della memoria
- Facilitando la necrosi tubulare acuta
- Danneggiando l'endotelio
- Favorendo la maturazione delle cellule dendritiche
- Stimolando di per sé i linfociti B

### 2) L'allocazione per gruppo sanguigno è:

- Essenziale
- Irrilevante
- Da non tenere in considerazione quando c'è identità dei 6 antigeni HLA
- È facilmente superabile con plasmaferesi del ricevente
- È facilmente superabile con la terapia immunosoppressiva.

**TABELLA III - FATTORI LEGATI AL RICEVENTE**

- Età
- Sesso
- Razza
- Valutazione pre-tx
- Stato CMV
- Durata dialisi
- Tempo in lista di attesa
- Tipo di dialisi
- Pre-emptive
- Compliance
- Precedenti trapianti
- PRA
- Malattia renale primitiva
- Fattori biologici

### 3) Nel caso di trapianto da vivente il prelievo del rene dal donatore è preferibile avvenga:

- Sempre per via laparoscopica
- Sempre con metodica mini-invasiva
- Sempre con lombotomia
- Per via laparoscopica, ma in mani esperte
- La via laparoscopica è essenziale in caso di donatore pediatrico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Fattori relativi al ricevente

I principali fattori legati al ricevente sono elencati nella Tabella III. Per quanto riguarda età e sesso, il concetto è già stato espresso parlando del donatore; in particolare, l'età anziana è collegata ad un peggiore *outcome*, anche se su questo fenomeno grava la perdita del rene per "morte del paziente con rene funzionante". Anche l'età pediatrica conosce dei rischi particolari: oltre alle complicanze di una più complessa tecnica chirurgica nei giovanissimi, spesso legata a differenze di calibro dei vasi e dell'uretere, il giovane ha un sistema immunitario maggiormente responsivo ed è, per questo, più propenso a fare rigetto.

Anche per il ricevente i dati più diffusi sull'influenza della razza, provengono dai registri americani e concernono la razza afro americana. Un problema specifico del ricevente afro americano è una maggiore tendenza a fare rigetto, fra le cause è ampiamente documentato un più difficoltoso assorbimento intestinale degli inibitori della calcineurina. A questo va aggiunta una maggiore tendenza ad una ridotta compliance (8).

### Valutazione pre-trapianto

Per quanto questo aspetto non sia stato da tutti ben studiato, il registro del CTS dimostra in modo particolarmente chiaro che le buone condizioni pre-trapianto del ricevente sono legate ad un *outcome* del trapianto decisamente migliore (1).

### Stato CMV pre-trapianto

Una condizione particolare è lo stato sierologico pre trapianto nei confronti del *Citomegalovirus*, soprattutto quando lo stato del ricevente è confrontato con quello del donatore. Ancora dal CTS è documentato che i riceventi positivi per anticorpi contro il *Citomegalovirus* hanno la peggiore sopravvivenza, soprattutto se trapiantati con donatori positivi.

È anche molto ben documentato che le precoci infezioni per CMV dopo trapianto hanno un impatto negativo sulla sopravvivenza sia del ricevente che del rene trapiantato (32).

### Durata della dialisi, tempo in lista di attesa

La durata del periodo di dialisi prima del trapianto è un fattore di estrema importanza nel condizionare l'*outcome* del trapianto. Questo riguarda sia l'emodialisi che la dialisi peritoneale. È intuitivo che più dura la dialisi, più si aggravano le varie comorbidità connesse all'uremia, come ad esempio la patologia cardiovascolare e ossea (33).

Purtroppo, a causa della scarsità degli organi disponibili, il tempo di attesa per ricevere un trapianto si allunga sempre di più, e l'entità del fenomeno è documentata nella Figura 4 che mostra come nell'ultimo decennio ci sia stato un costante aumento dei pazienti in lista di attesa nonostante un numero annuo costante di trapianti da donatore cadavere (34). Tale fattore assume una rilevanza particolare perché fra i tanti fattori di rischio, è uno dei pochi che potrebbe essere fortemente ridotto, ad esempio incentivando il trapianto da vivente (35).

### Tipo di dialisi e trapianto pre-emptive

Come già detto non esistono differenze fra pazienti in dialisi peritoneale e pazienti in emodialisi, ma vanno assolutamente meglio i pazienti che fanno trapianto senza avere mai fatto dialisi "pre-emptive". Nel caso di trapianto da cadavere, i "pre-emptive" sono molto pochi, e l'unico registro in grado di riportarne un certo numero è il CTS. Per quanto il non fare dialisi sia un fattore decisamente favorente, tuttavia l'allocatione dei reni da cadavere a pazienti non ancora in dialisi non è accettata da molte organizzazioni di trapianto, causa la scarsità dei donatori.

Gli enormi vantaggi del trapianto "pre-emptive" sono documentati da molti lavori: senz'altro tutti concordano nel riportare una minore incidenza di necrosi tubulare e di

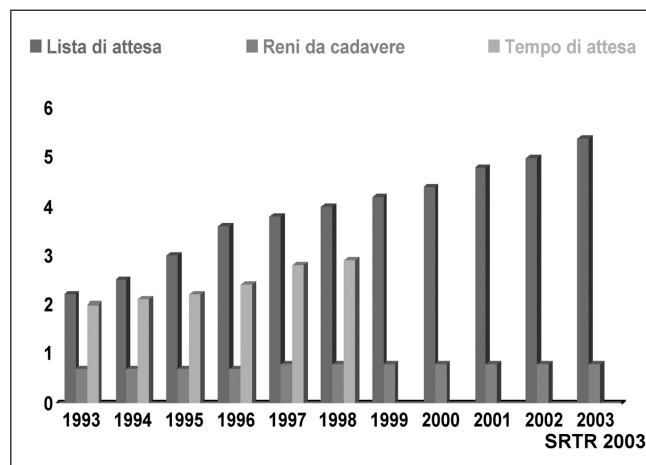


Fig. 4 - Trends nel trapianto del rene negli USA 1993-2003.

rigetti, con una migliore sopravvivenza del paziente e degli organi. È indubbio il vantaggio di un costo minore rispetto alla dialisi. Sono fattori a favore la funzione renale residua, una migliore selezione del paziente, la migliore aderenza alla terapia per una maggiore consapevolezza.

Il peso di tutti questi fattori resta influenzato solo minimamente dagli svantaggi quali l'esposizione più precoce alla immunosoppressione, la mancanza di un effetto immunosoppressivo "putativo" dovuto alla uremia che potrebbe prevenire teoricamente l'incidenza di rigetto precoce post-trapianto e, a parere di altri, l'aderenza alla terapia potrebbe invece essere ridotta se il paziente non ha sperimentato la morbilità della dialisi (36-38).

### Compliance

Della ridotta aderenza alla terapia abbiamo già accennato. Uno studio inglese ha recentemente focalizzato la frequenza e l'impatto della non aderenza ai farmaci immunosoppressori dopo trapianto renale, documentando un rischio di perdita dell'organo di circa sette volte maggiore nei non aderenti rispetto a quelli che aderiscono alla terapia (39).

### Precedenti trapianti

Il fallimento di un primo trapianto di rene è un preciso fattore di rischio per un successivo trapianto. Questo dato che emerge molto bene dall'analisi multifattoriale di Gjertson (40) è probabilmente legato a diversi motivi. Intanto c'è un protrarsi della condizione uremica connessa all'attesa del secondo trapianto, poi, soprattutto, quando il primo trapianto viene perso per motivi immunologici, e non per cause tecniche, si può avere una forte immunizzazione del ricevente. Questa condizione di iperimmunizzazione non solo renderà più difficile trovare un organo compatibile, ma ne limiterà anche la sopravvivenza (1).



### Anticorpi preformati (PRA)

Del tutto analoga è la condizione di pazienti che hanno prima del trapianto un aumentato livello di anticorpi linfocitotossici. Molti lavori documentano una sopravvivenza ridotta del rene per questi pazienti: Cecka in un suo lavoro del 2001 riporta una differenza significativa dell'emivita del trapianto che passa da 11 anni per chi non ha anticorpi preformati prima del trapianto a 8.2 anni per chi prima del trapianto ha anticorpi preformati fra il 50-100% (41). Analogamente in un recente lavoro di Terasaki emerge come gli anticorpi preformati siano predittivi della sopravvivenza dell'organo (42).

### Malattia renale primitiva

La malattia renale primitiva non è presa di solito in considerazione come fattore predittivo di sopravvivenza dell'organo. Sappiamo, tuttavia, che la malattia renale originaria può recidivare sul rene trapiantato e causarne la perdita.

Dal registro del CTS si osserva come le sopravvivenze migliori si hanno nei pazienti con malattia renale che non recidiva e dunque in quelli con rene policistico, le peggiori per patologie come l'ossalosi, la sindrome emolitico-uremica, la sclerodermia.

Anche il diabete e la nefroangiosclerosi hanno una evoluzione meno favorevole, ma in questo caso c'è da considerare la compromissione generale dell'organismo, trattandosi, infatti, di patologie sistemiche.

Le glomerulonefriti si collocano da questo punto di vista, in una posizione intermedia, pur diversificandosi fra loro. Migliori sopravvivenze si hanno nei pazienti con glomerulonefrite da IgA, le peggiori nei pazienti con glomerulosclerosi focale e glomerulonefriti membrano-proliferative. Il rischio relativo, rispetto allo *standard* fatto pari ad 1, è di 1.2 per la glomerulonefrite membranosa e per quella da IgA; 2.3 per la sclerosi focale; 2.5 per la mesangio capillare; 5.6 per l'emolitico uremica.

### Fattori biologici

Oltre ai fattori di rischio connessi al ricevente sopra elencati, recentemente è stata data grande importanza a "fattori biologici" identificabili nel paziente prima del trapianto e che, se validati, potrebbero rappresentare dei *markers* biologici di estrema utilità perchè in grado di identificare riceventi a maggiore rischio e quindi meritevoli di particolare attenzione.

Nel 2002 il gruppo di Opelz ha identificato il fattore CD 30 solubile come importante fattore predittivo di *outcome* del trapianto renale (43).

Il sistema renino angiotensina è stato anche implicato nella patogenesi della nefropatia cronica da trapianto. Un polimorfismo nel gene dell'enzima di conversione

(variante DD), associato con un'aumentata attività reninica, è stato recentemente connesso ad un aumentato rischio di nefropatia cronica da trapianto (44). La variante DD porterebbe a più elevati livelli il potente vasocostrittore angiotensina II e sarebbe associato ad una più rapida disfunzione renale.

In un altro studio recente, elevati livelli della chemochina CXCL10 comportano un aumentato rischio di rigetto acuto e di fallimento del trapianto (45). Il polimorfismo genetico di diverse chemochine è stato riportato essere associato all'*outcome* del trapianto (46, 47).

La tecnica dell'*Elispot*, quando applicata in modo seriato ed in particolare nell'immediato pre e post-trapianto, permette di identificare la presenza di cellule Th1 della memoria alloreattive nei confronti del donatore. Soggetti con elevato numero di tali cellule hanno una più elevata incidenza di rigetto acuto ed un peggior *outcome* del trapianto. (Nickel, Transplantation 2004) (48).

La condizione clinico-laboratoristica del ricevente ad 1 anno dal trapianto è, infine, un forte fattore predittivo dell'*outcome* dell'organo. Il registro del CTS documenta assai bene come la presenza di ipertensione sistolica e diastolica ad un anno dal trapianto sia fortemente connessa alla sopravvivenza dell'organo. Per rischio relativo uguale ad 1 per pressioni sistoliche < 140 mmHg, si ha un RR di 2.06 per pressioni > 160 mmHg (49).

Negli anni recenti si sono aggiunte altre osservazioni che documentano l'importanza di questo aspetto (50). L'elevata pressione arteriosa influenza anche la migliore sopravvivenza di riceventi di organi da donatori viventi (51).

Anche l'*outcome* meno favorevole connesso a fattori ben noti come il donatore cadavere ed il donatore anziano, è profondamente influenzato dal regime pressorio post-trapianto del ricevente (52). Sempre recentemente un eccessivo aumento ponderale post-trapianto del ricevente è stato connesso ad un peggiore *outcome* del trapianto (53).

Infine, negli ultimi tempi è stato documentato come la funzione del trapianto ad un anno, espressa come creatinina sierica o filtrato glomerulare, sia un fattore predittivo dell'*outcome* di particolare importanza. Una buona funzione ad un anno avrebbe un'influenza sulla sopravvivenza (54) e sulla funzione del trapianto a 5 anni (55), e annullerebbe, in una analisi multivariata, l'influenza di fattori clinico-demografici, riconosciuti tradizionalmente essere di particolare rilievo come la DGF, il rigetto acuto e la donazione da vivente.

### Test di verifica

#### 1) Il trapianto pre-emptive migliora l'*outcome*:

- a. Nel donatore vivente
- b. Nel donatore cadavere
- c. In entrambi i casi

- d. Non esistono dati relativi al donatore cadavere
- e. Migliora l'outcome solo nei riceventi giovani.

**2) La tendenza a recidivare nel rene trapiantato è maggiore:**

- a. Nella glomerulonefrite da IgA
- b. Nella glomerulonefrite membranosa
- c. Nella glomerulonefrite proliferativa diffusa
- d. Nella glomerulosclerosi focale
- e. Nel rene policistico.

**3) Quale dei seguenti fattori biologici non è rilevante per l'outcome del trapianto:**

- a. CD30 solubile
- b. La chemochina CXCL10
- c. La presenza di cellule Th1 della memoria
- d. La variante DD dell'enzima di conversione
- e. Una condizione di ipocomplementemia.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Riassunto

Gli Autori, dopo avere analizzato dati epidemiologici documentanti la scarsità di reni da trapiantare e quindi l'opportunità di una allocazione ottimale degli organi al fine di ottenere i migliori outcome, analizzano i principali fattori predittivi dell'outcome del trapianto renale, distin-

guendoli in fattori legati al donatore, fattori peritrapianto e fattori legati al ricevente.

Fra i fattori connessi al donatore maggior rilievo hanno l'età del donatore, la condizione di marginalità del donatore e, fatto del tutto recente, le circostanze in cui si verifica la morte cerebrale del donatore.

Fattori peritrapianto di rilievo sono ancora l'ischemia fredda per l'attivazione che la stessa può dare a carico delle cellule dendritiche. Anche la compatibilità conserva un suo ruolo, soprattutto nel caso di identità dei sei antigeni.

Per quanto concerne il ricevente sono di particolare rilievo i seguenti fattori:

Trapianto *pre-emptive*, da estendere, quando possibile anche ai donatori cadavere; la nefropatia di base, che, col protrarsi della sopravvivenza del *graft* sta diventando un fattore di rilievo nella perdita degli organi.

Del tutto recentemente si stanno profilando *markers* biologici estremamente utili nel predire l'outcome. Presenza di determinate citochine nel ricevente o presenza di particolari *subsets* linfocitari (T della memoria alloreattivi) sono attualmente estesamente studiati come *markers* estremamente promettenti.

Indirizzo degli Autori:

Prof. M. Salvadori

Nefrologia dei Trapianti e Dialisi

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Viale Pieraccini, 18

50139 Firenze

e-mail: [salvadorim@ao-careggi.toscana.it](mailto:salvadorim@ao-careggi.toscana.it)

## Bibliografia

1. CTS.2004 <http://cts.med.uni-heidelberg.de/>
2. Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S44-50.
3. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, et al. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1848-54.
4. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
5. Briganti EM, Russ GR, Mc Neil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.
6. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.
7. Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DER. Half-Life and risk factors for kidney transplant outcome -importance of the death with function. *Transplantation* 1993; 55: 757-61.
8. Gjertson DW, Dabrowska DM, Cui X, et al. Four causes of cadaveric kidney transplant failure: a competing risk analysis. *Am J Transplant* 2002; 2: 84-93.
9. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-97.
10. Swanson SJ, Hypolite IO, Agodoa LY, et al. Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 68-75.
11. Hariharan S, Kasiske B, Matas A, et al. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4: 1179-1183.
12. USRDS. Annual Data Report 2001. [www.usrds.com](http://www.usrds.com)
13. CTS News Letter 2; 2001.
14. Keith DS, Demattos A, Golconda M, et al. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1086-91.
15. Fritsche L, Hoerstrup J, Budde K, et al. Short ischemia instead of HLA-matching allows successful use of old donor kidneys for old recipients. *ESOT* 2003; 322: 92.
16. Giessing M, Budde K, Fritsche L, et al. "Old for Old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complica-

- tions and outcome. *Eur Urol* 2003; 44: 701-8.
17. Tesi RJ, Elkhmmas EA, Davies EA, et al. Renal transplantation in older people. *The Lancet* 1994; 343: 461-4.
  18. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2152-9.
  19. Brenner BM, Milford L. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am j Kidney Dis* 1993; 21: 66-72.
  20. Zeier M, Döhler B, Opelz G, et al. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2570-6.
  21. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, et al. Gender imbalance and outcomes in living donor renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 452-8.
  22. Isaacs RB, Nock SL, Spencer CE, et al. Racial disparities in renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 706-12.
  23. Smith SR, Butterly DW. Declining Influence of race on the outcome of living-donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 282-6.
  24. Fuller TF, Feng S, Brennan TV, et al. Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and survival. *Transplantation* 2004; 76: 1030-5.
  25. Ramos E, Aoun S, Harmon WE. Expanding the donor pool: effect on graft outcome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2590-9.
  26. Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *Am J Transplant* 2002; 2: 292-4.
  27. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, et al. Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? *Transplantation* 2004; 78: 142-6.
  28. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, et al. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin transplant* 1997; 11: 366-72.
  29. Troppmann C, Ormond DB, Perez VP. Laparoscopic (vs Open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J Transplant* 2003; 3: 1295-301.
  30. Troppmann C, Mc Bride MA, Baker TJ, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy: a risk factor for delayed function and rejection in pediatric kidney recipients? A UNOS analysis. *Am J Transplant* 2005; 5: 175-82.
  31. London ET, Ho HS, Neuhaus AMC, et al. Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. *Ann Surg* 2000; 231: 195-201.
  32. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-37.
  33. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75.
  34. SRTR 2003 : [www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)
  35. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-81.
  36. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
  37. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, et al. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2004; 78: 873-9.
  38. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? *Am J Transplant* 2003; 3: 1336-40.
  39. Butler JA, Roderick P, Mullee M, et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769-76.
  40. Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney re-raft outcomes. *Clin Transpl* 2002; 335-49.
  41. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* 2001; 1-18.
  42. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438-43.
  43. Susal C, Pelzl S, Dohler B, et al. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1650-6.
  44. Akcay A, Sezer S, Ozdemir FN, et al. Association of the genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation* 2004; 78: 892-8.
  45. Rotondi M, Rosati A, Buonamano A, et al. High pretransplant serum levels of CXCL 10/IP-10 are related to increased risk of renal allograft failure. *Am J Transpl* 2004; 4: 1466-74.
  46. Wramner LG, Norrby J, Hahn-Zoric M, et al. Impaired kidney graft survival is associated with the TNF- $\alpha$  genotype. *Transplantation* 2004; 78: 117-21.
  47. Babel N, Cherepnev G, Kowalenko A, et al. Nonimmunologic complications and gene polymorphisms of immunoregulatory cytokines in long term renal transplants. *Kidney Int* 2004; 66: 428-32.
  48. Nickel P, Presber F, Bold G, et al. Enzyme-linked immunosorbent spot assay for donor-reactive interferon-gamma-producing cells identifies T-cell presensitization and correlates with graft function at 6 and 12 months in renal-transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78, 1640-6.
  49. Opelz G, Wujciak T, Ritz E, for the Collaborative Transplant Study. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217-22.
  50. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Martin de Francisco AL, et al. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 394-8.
  51. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, et al. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 187-93.
  52. Cosio FG, Henry M, Pesavento TE, et al. The relationship between donor age and cadaveric renal allograft survival is modified by the recipient's blood pressure. *Am J Transplant* 2003; 3: 340-7.
  53. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77: 1381-85.
  54. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-8.
  55. Salvadori M, Rosati A, Bock J, et al. One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-Most observational study. *Transplant Proc* 2003; 35: 2863-7.